

## דגי זברה מתבגרים מוטנטים: קשקשים משנים את העור כשהדג גדל להיות דג בוגר

Alvaro Sagasti<sup>1\*</sup>, Jeffrey P. Rasmussen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>המחלקה לביולוגיה מולקולרית, תאית והתפתחותית, מעבדת סנסטי, אוניברסיטת קליפורניה, לוס אנג'לס, לוס אנג'לס, קליפורניה, ארצות הברית  
<sup>2</sup>מעבדת חמוסן, המחלקה לביולוגיה, אוניברסיטת וושינגטון, סיאטל, וושינגטון, ארצות הברית

### סוקרים צעירים

EXPLORA  
SCIENCE  
CENTER  
AND  
CHILDREN'S  
MUSEUM

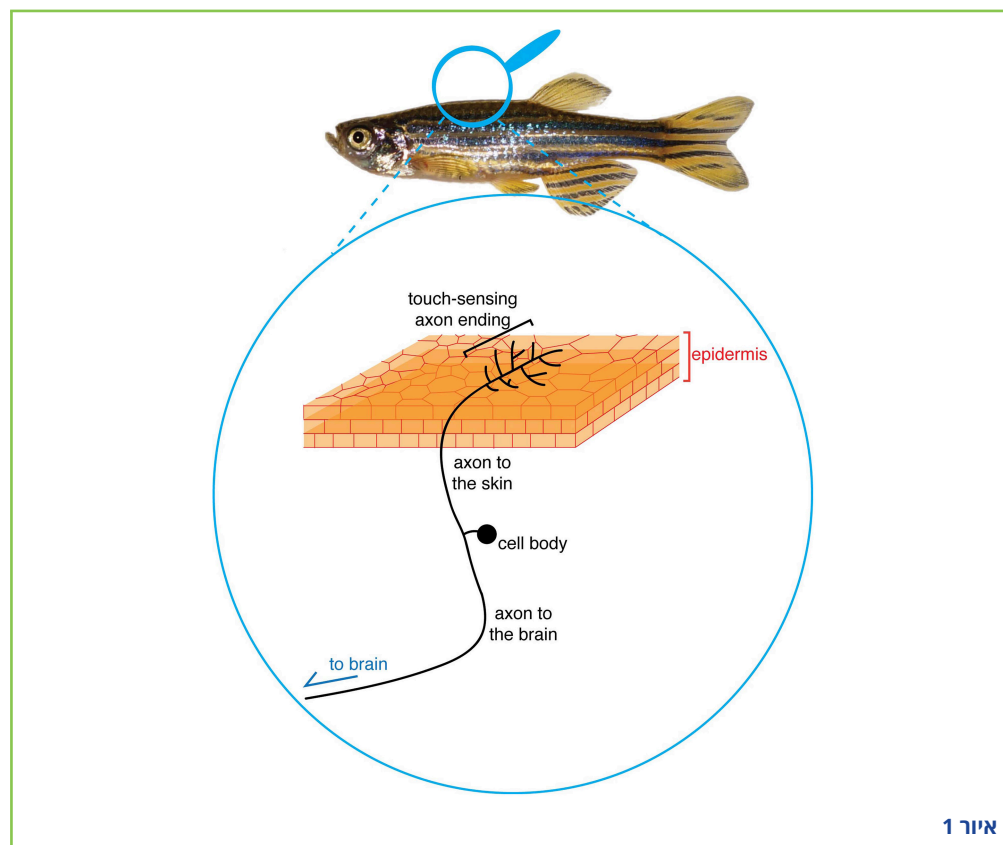
גיל: 8-14



העור הוא איבר חישה של מגע שגדל ומתעבה מהלידה ועד לבגרות. תאי חישה המגע במערכת העצבים מתקשרים עם תאי עור וצריכים להתעצב מחדש כדי להתאים את עצמם לגדילת העור. אצל חיות בוגרות העור מתפתח במבנים מוגדרים כמו קשקשים בדגים ושיער אצל יונקים. אנו חקרנו כיצד נשלטים שינויים בעור ובמערכת העצבים שקשורה לחישה מגע תוך שימוש בדגים כמודל. מצאנו שבדגים מוטנטים ללא קשקשים שכבת העור החיצונית לא מתבגרת, ומערכת העצבים שקשורה לחישה מגע לא מתפתחת עד הסוף. כתוצאה מכך, דגים ללא קשקשים ככל הנראה רגישים פחות למגע. התוצאות האלה מראות שקשקשים מורים לתאים בעור ובמערכת העצבים לשנות את עצמם לצורה בוגרת. הממצאים שלנו בדגים מעלים את האפשרות שמבנים אחרים, כמו שיער אצל יונקים, משחקים תפקידים דומים בהתבגרות העור של חיות אחרות.

## איור 1

דיאגרמה של התאים הנדרשים לחישה מגע. תאים אפידרמליים ארוזים צמוד יחד למבנה של שכבות שיוצרת את האפידרמיס. האפידרמיס עוטף את החלק החיצוני של גוף החיה. לתאי עצב שקשורים בחישה מגע יש שני אקסונים: אחד שנשלח אל האפידרמיס והשני שנשלח אל המוח. מגע מורגש על-ידי הקצוות המסתעפים של האקסונים באפידרמיס, אשר שולחים אות שמתקדם דרך האקסונים אל המוח.



איור 1

## העור ומערכת העצבים יוצרים תחושות חישה

חוש המגע שלנו מאפשר לנו ליהנות ממרקמים נעימים כמו כרית רכה, ולהימנע מסכנות כמו פריטים חדים או חומרים חמים. שני סוגי תאים בגוף שלנו מתפקדים יחד כדי ליצור תחושת מגע: (1) התאים בשכבה החיצונית של העור, ו-(2) סוגים מסוימים של תאים במערכת העצבים, שהם **תאי עצב** שעוסקים בחישה מגע ונקראים touch-sensing neurons (איור 1). תאים אפידרמליים נארחים צמוד יחד כמו אריחים כדי ליצור יריעות דקות. כמה שכבות של יריעות יוצרות רקמה שנקראת **אפידרמיס**, אשר מכסה את פני השטח של הגוף שלנו. תאי עצב שקשורים בחישה מגע ממוקמים עמוק בתוך הגוף שלנו אולם שולחים שתי שלוחות ארוכות, שנקראות **אקסונים**, כדי לתקשר עם רקמות רחוקות. אחד האקסונים האלה מגיע אל המוח והשני אל העור. בעור קצוות האקסון נדחסים בין תאים אפידרמליים ומסתעפים ליצירת מבנה שדומה לאנטנה. החלק הזה של האקסון גם מתפקד כמו אנטנה: הוא פועל כשהעור ננגע. אקסונים פעילים שולחים פולסים חשמליים למוח, מה שגורם לחיות להיות מודעות לכך שהן נגעו באובייקט. כשהחיה גדלה, שמירה על האינטראקציות בין תאים אפידרמליים לבין תאי עצב שקשורים בחישה מגע היא קריטית ליכולתה של החיה לחוש מגע.

## העור משתנה מילדות לבגרות

חיות יכולות לחוש מגע ברגע שהן נולדות, אף על פי שהעור של ילוד הוא פשוט מאוד. האפידרמיס של ילוד מכיל רק יריעה אחת או שתיים של תאים אפידרמליים, וכמות קטנה של תאי עצב שקשורים לחישה מגע ששולחים אקסונים לאפידרמיס. כשחיות צעירות מתבגרות

### תא עצב

#### (ניורון - Neuron)

התאים העיקריים במערכת העצבים, שגם נקראים ניורונים. תאי עצב מתקשרים זה עם זה כדי לאפשר לנו לחוש את הסביבה, לזוז, ללמוד ולחשוב.

### אפידרמיס

#### (Epidermis)

החלק החיצוני ביותר של העור שמורכב מתאי אפידרמיס שארוזים יחד באופן צמוד לכדי יריעות ושכבות.

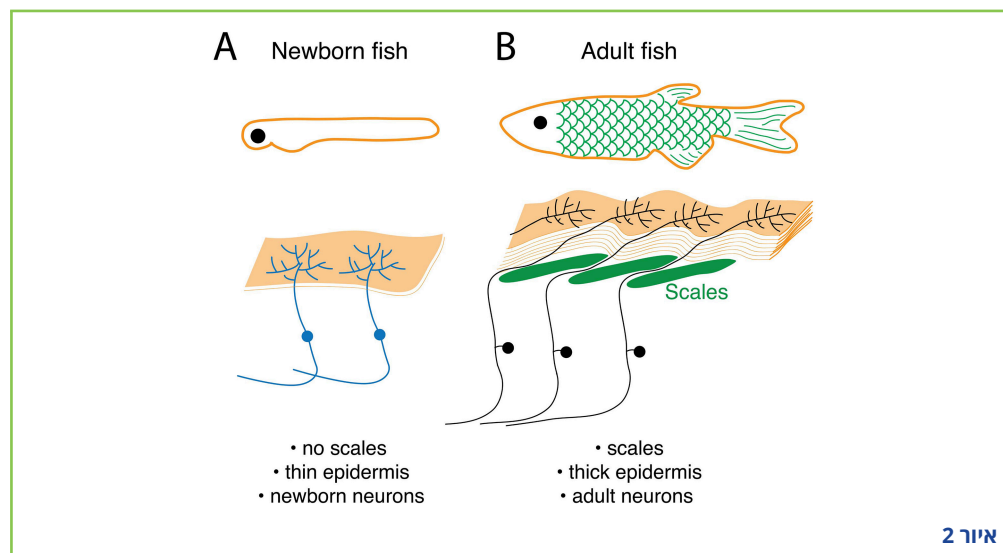
### אקסונים

#### (Axons)

שלוחות דקות דמויות חוטים מתאי עצב שלעיתים קרובות נמשכות למרחקים גדולים. אקסונים מוליכים פולסים חשמליים כדי לתקשר עם תאים מרוחקים.

## איור 2

העור ותאי עצב שקשורים בחישת מגע משתנים כשחיות צעירות מתבגרות לחיות בוגרות. (A) בדגים צעירים האפידרמיס דק ומכיל קצוות אקסונים של תאי עצב שקשורים בחישת מגע. (B) בדגים בוגרים שעברו מטמורפוזה האפידרמיס עבה יותר, וכעת אוכלוסייה שונה של תאי עצב שקשורים במגע שולחת אקסונים אל האפידרמיס.



לחיות בוגרות העור גדל כדי לכסות חיה גדולה הרבה יותר, האפידרמיס מתעבה על-ידי הוספת שכבות נוספות של תאים, ותאי עצב חדשים שקשורים בחישת מגע נוצרים. נוסף לגדילה ולהתעבות, במהלך הזמן הזה מבנים נוספים – כמו שיער אצל יונקים, נוצות אצל ציפורים או קשקשים אצל דגים – נוצרים בתוך העור. אנו קוראים להתבגרות הזו בשם **מטמורפוזה**, תהליך שבין הלידה לבגרות שבו רקמות רבות משתנות בבת אחת. לדוגמה, ההתמרה של ראשנים לצפרדעים היא מטמורפוזה. אנשים עוברים מטמורפוזה דומה כמתבגרים: כשאנו מתפתחים מילדים למבוגרים רבות מהרקמות שלנו גדלות ומשתנות. מטרת המחקר שלנו להבין כיצד תאים אפידרמליים ותאי עצב שקשורים בחישת מגע משתנים כשהעור עובר מטמורפוזה [1].

## דגים מהווים מודל מצוין לחקירת האופן שבו העור משתנה בעת ההתבגרות

בחרנו בדג זברה, דג טרופי קטן, להשתתף בניסוי שלנו מאחר שקל לחקור אותם ולגדל אותם עד לבגרות תוך 3 חודשים בלבד. דגי זברה הם חיות "מודל" פופולריות במחקרים ביולוגיים (כמו גם עכברים, זבובי פירות ותולעים), מאחר שהתאים והרקמות של דגי זברה דומים לתאים ולרקמות אנושיים, ומדענים פיתחו כלים רבים כדי לחקור אותם. באופן דומה לאיך שיונקים רבים כמו עכברים, גדלים ללא שיער, דגי זברה נולדים ללא קשקשים (איור 2). קשקשים הם דיסקים גרמיים שנוצרים ממש מתחת לאפידרמיס [2]. קשקשים מסודרים בתבנית מסודרת וחופפת, כמו רעפים של גג, לאורך גופו של הדג. האפידרמיס מכסה את הקשקשים ומכוסה בריר. כשדייגים מסירים את הקשקשים הקשים של הדג כדי לבשל אותו, הם מסירים גם את האפידרמיס הדק שמעל לקשקשים. קשקשים נוצרים כשדגי זברה בני חודש אחד בערך. אנו חושבים על דגים בשלב הזה כ"מתבגרים" מאחר שהרקמות שלהם עוברות התמרה מילדות לבגרות.

במטרה לחקור בפירוט את התאים האפידרמליים ואת התאים שקשורים בחישת מגע, השתמשנו בדגי זברה טרנסגניים. **חיות טרנסגניות** הונדסו במעבדה במטרה להכיל גנים נוספים בדנ"א שלהן. לדגים הטרנסגניים שלנו היו גנים שנוספו לדנ"א שלהם שמורים לתאים

## מטמורפוזה (Metamorphosis)

מעבר עיקרי בהתפתחות של חיות. במהלך מטמורפוזה רקמות רבות מתעצבות מחדש במקביל. ההתמרה של זחלים לפרפרים או של ראשנים לצפרדעים הן דוגמאות דרמטיות למטמורפוזה.

## חיות טרנסגניות (Transgenic animals)

חיות שהונדסו גנטית כך שיהיו להן גנים נוספים בדנ"א. אנו השתמשנו בדגים טרנסגניים שביטאו גן של חלבון פלורסצנטי ממדוזות בתאים מסוימים, מה שגרם למבנים תאיים פרטניים להיות נראים תחת מיקרוסקופ.

אפידרמליים או לתאי עצב שקשורים בחיבת מגע ליצור את החלבון הפלורסצנטי הירוק (GFP) ממדוזות. כשסוג מסוים של אור מואר על תאים עם GFP התאים האלה זוהרים בירוק מתחת למיקרוסקופ. בחינת החיות הטרכנסגניות האלה מתחת למיקרוסקופ חזק מאפשרת לנו לראות את פרטי המבנה של תאים אפידרמליים ושל תאי עצב.

בתאי דגי זברה שינויים עיקריים באפידרמיס ובתאי עצב שקשורים בחיבת מגע מתרחשים בסביבות הזמן שהקשקשים נוצרים. כאשר דגי זברה נולדים האפידרמיס מכיל רק שתי שכבות אפידרמליות, אולם בדגים מבוגרים האפידרמיס מכיל הרבה יותר שכבות (איור 2). דגים צעירים ומבוגרים מכילים אוכלוסיות שונות של תאי עצב שקשורים בחיבת מגע – תאי העצב האלה של דגים צעירים מתים בסופו של דבר ומוחלפים על-ידי קבוצה אחרת של תאי עצב שקשורים בחיבת מגע. מאחר שהשינויים האלה באפידרמיס ובתאי עצב שקשורים בחיבת מגע מתרחשים כשהקשקשים נוצרים (כשהדגים הם "מתבגרים"), אנו שיערנו שהקשקשים מסייעים לגרום לשינויים באפידרמיס ובתאי העצב החישייתיים בזמן שהחיות מתבגרות.

## ניסוי 1: האם קשקשים מעודדים שינויים בעור?

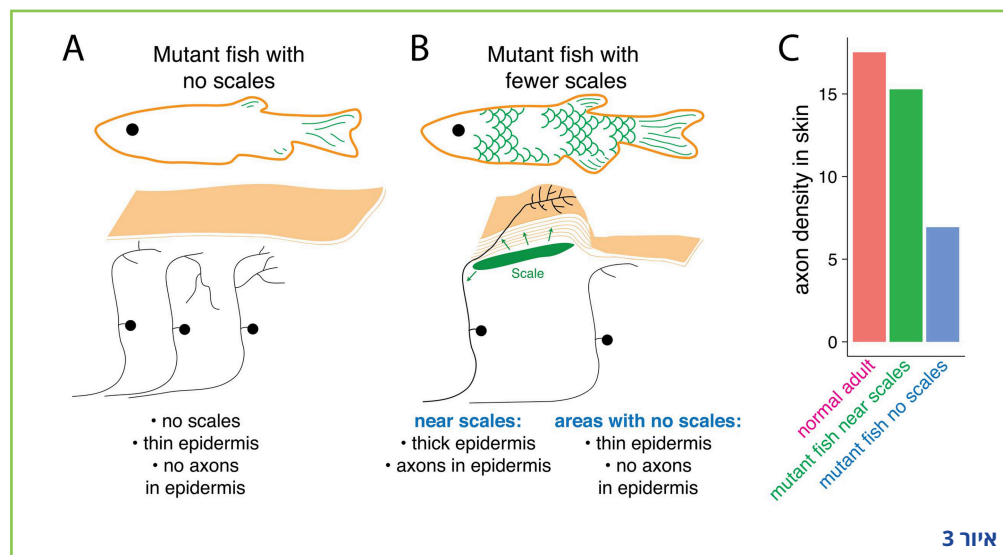
כדי לבחון את ההשערה שלנו בחנו את עורם של דגי זברה מוטנטים ללא קשקשים [3]. הדגים האלה מוטנטים מאחר שיש להם ליקוי בגן שנדרש ליצירת קשקשים. ללא קשקשים הדגים ככל הנראה לא היו שורדים בטבע, אולם בסביבה הנשלטת של המעבדה שלנו הם שורדים ומגיעים לבגרות. יצרנו דגים שהיו גם טרכנסגניים (היו להם גנים ליצירת GFP בתאים אפידרמליים ובתאי עצב) ומוטנטים (חסרו להם הגנים שנדרשים ליצירת קשקשים). כשבחנו תאים אפידרמליים ותאי עצב בדגים המוטנטים האלה גילינו שהיו להם כמה ליקויים (איור 3). ראשית, אצל דגים מוטנטים בוגרים ללא קשקשים האפידרמיס היה דק יותר מאצל דגים בוגרים רגילים. שנית, הקצוות המסועפים של תאי העצב שקשורים בחיבת מגע היו חסרים באפידרמיס של מוטנטים. אצל דגים מוטנטים צעירים תאי העצב שקשורים בחיבת מגע היו נורמליים, ותאי העצב האלה הוחלפו על-ידי תאי עצב בוגרים אף על פי שהקשקשים מעולם לא נוצרו. אולם תאי העצב האלה של הדגים הבוגרים לא הצליחו לשלוח את קצוות האקסונים דמויי האנטנה שלהם אל תוך האפידרמיס של המוטנטים. ללא אקסונים באפידרמיס הדגים האלה ככל הנראה לא יכולים לחוש מגע באופן נורמלי. הניסוי הזה הראה שההשערה שלנו היתה נכונה – קשקשים נדרשים כדי שיתרחשו שינויים באפידרמיס ובתאי עצב שקשורים בחיבת מגע אצל דגים "מתבגרים".

## ניסוי 2: האם קשקשים שולחים אותות קצרי טווח או ארוכי טווח לאפידרמיס ולתאי העצב?

הסבר אחד לממצאים שלנו הוא שקשקשים שולחים אותות לאפידרמיס ולתאי העצב שקשורים בחיבת מגע ואומרים להם להשתנות לצורות הבוגרות. אותות הקשקשים האלה מורים לתאים האפידרמליים להתחלק וליצור שכבות נוספות. הם גם מורים לתאי עצב בוגרים שקשורים בחיבת מגע לשלוח קצוות אקסונים לתוך האפידרמיס. ללא קשקשים האותות האלה חסרים ואז האפידרמיס ותאי העצב שקשורים בחיבת מגע לא מצליחים להשתנות כמו שהם היו משתנים בדגים רגילים.

**איור 3**

קשקשים שולחים אותות מקומיים שמשנים את התאים האפידרמליים ואת תאי העצב שקשורים בחיית מגע. (A) בדגים מוטנטים שאין להם קשקשים האפידרמיס נשאר דק והאקסונים של תאי תוך חישתיים לא נכנסים אל תוך העור. (B) במוטנטים שחסרים להם רק מעט קשקשים האפידרמיס מתבגר רק באזורים שקרובים לקשקשים באזורים ללא קשקשים האפידרמיס נותר דק ותאי העצב שקשורים בחיית מגע לא נכנסים אליו. החיצים מייצגים אותות שהקשקשים שולחים לתאים הסובבים. (C) הגרף מראה את צפיפות האקסונים בעור של דגים בוגרים רגילים ואת האזורים עם וברי קשקשים אצל דגים בוגרים מוטנטים. ציר ה-Y מראה יחידות שרירותיות שמייצגות את צפיפות האקסונים היחסית. הגרף הזה מראה שאזורים באפידרמיס ליד הקשקשים מכילים יותר אקסונים מאזורים שרחוקים מקשקשים.



תהינו אם אותות של קשקשים פועלים במרחקים קצרים או ארוכים. אם הם פועלים במרחקים ארוכים אזי קשקשים בודדים בלבד יכולים להיות מסוגלים ליצור שינויים באפידרמיס ובתאי העצב שקשורים בחיית מגע לאורך החיה כולה. לעומת זאת, אם אותות קשקשים פועלים במרחקים קצרים הם יגיעו רק לתאים אפידרמליים ולתאי עצב קרובים, מה שיגרום לאזורים האלה להכיל אפידרמיס עבה יותר עם קצוות של אקסונים שקשורים בחיית מגע. כדי להבחין בין האפשרויות האלה בחנו קבוצה אחרת של דגים מוטנטים. לדגים המוטנטים האלה חסרו רק מעט קשקשים ולא כל הקשקשים (איור 3) [4]. בדגים האלה השווינו את אזורי הגוף עם הקשקשים לאזורי הגוף ללא הקשקשים. במוטנטים האלה אזורי האפידרמיס עם הקשקשים היו עבים, כמו בדגים בוגרים רגילים, ומלאים בקצוות אקסונים. אולם באזורים ללא קשקשים האפידרמיס היה דק וחסר קצוות של אקסון. הסקנו שבאופן נורמלי הקשקשים שולחים אות קצר טווח כדי לעבות את האפידרמיס ולמשוך אקסונים, רק לאזורים שקרובים לקשקש. איננו יודעים מהו האות הזה אולם מטרה עיקרית של המחקר העתידי שלנו היא לזהות חומרים על קשקשים שמשנים את האפידרמיס לצורתו הבוגרת.

**מסקנות והשלכות: האם התוצאות שלנו על דגים תקפות לחיות אחרות?**

הניסויים שלנו הראו שקשקשים הם קריטיים לשינוי העור מצורתו הראשונית לצורתו הבוגרת. קשקשים שולחים אות לתאים אפידרמליים קרובים ואומרים להם לגדול ולעבות את האפידרמיס, ושולחים אות נוסף לתאי עצב שקשורים בחיית מגע ואומרים להם לשלוח אקסונים לאפידרמיס. באמצעות עידוד השינויים גם באפידרמיס וגם באקסונים הקשקשים מבטיחים ששני אירועי המטמורפוזה האלה יתרחשו יחד, מה שמאפשר לדגים לפתח עור בוגר ולחוש מגע בצורה נורמלית.

האם התוצאות שלנו תקפות רק לדגים, או שהן עשויות לספק רמזים לתהליכים דומים ביונקים, כולל בני אדם? ממש כמו דגים, כשבני אדם מתפתחים מעוברות לבגרות העור שלנו מתעבה ואקסונים של תאי עצב שקשורים במגע נכנסים לאפידרמיס. האופן שבו התהליכים האלה מתרחשים אצל בני אדם אינו מובן. לבני אדם כמובן אין קשקשים אולם מרבית העור שלנו

מכיל שיער. באופן דומה, עורן של ציפורים מכיל נוצות. שערות, נוצות וקשקשים הם מבנים שונים מאוד אולם הם חולקים דמיון בשלבי ההתפתחות הראשונים שלהם מה שאומר שהם קשורים זה לזה באבולוציה. התוצאות שלנו מציעות שהשערות והנוצות עשויים לתפקד כמו קשקשים בקידום של התבגרות העור, ולסייע להפיץ את קצוות תאי העצב שקשורים בחינת מגע אל תוך האפידרמיס. אנו מקווים שהמחקר שלנו יעורר השראה אצל מדענים אחרים לחקור אם שיער או נוצות מעודדים שינויים כאלה אצל יונקים או אצל ציפורים, כמו שקשקשים עושים אצל דגים.

## מאמר המקור

Rasmussen, J. P., Vo, N.-T., and Sagasti, A. 2018. Fish scales dictate the pattern of adult skin innervation and vascularization. *Dev. Cell.* 46:344–59.e4. doi: 10.1016/j.devcel.2018.06.019

## מקורות

1. Rasmussen, J. P., Vo, N.-T., and Sagasti, A. 2018. Fish scales dictate the pattern of adult skin innervation and vascularization. *Dev. Cell.* 46:344–59.e4. doi: 10.1016/j.devcel.2018.06.019
2. Sire, J.-Y., and Akimenko, M.-A. 2004. Scale development in fish: a review, with description of sonic hedgehog (shh) expression in the zebrafish (*Danio rerio*). *Int. J. Dev. Biol.* 48:233–47. doi: 10.1387/ijdb.031767js
3. Harris, M. P., Rohner, N., Schwarz, H., Perathoner, S., Konstantinidis, P., and Nüsslein-Volhard, C. 2008. Zebrafish eda and edar mutants reveal conserved and ancestral roles of ectodysplasin signaling in vertebrates. *PLoS Genet.* 4:e1000206. doi: 10.1371/journal.pgen.1000206
4. Rohner, N., Bercsényi, M., Orbán, L., Kolanczyk, M. E., Linke, D., Brand, M., et al. 2009. Duplication of fgfr1 permits Fgf signaling to serve as a target for selection during domestication. *Curr. Biol.* 19:1642–7. doi: 10.1016/j.cub.2009.07.065

פורסם אונליין: 24 באוגוסט 2021

נערך על ידי: Kathleen Y. Haaland, University of New Mexico, United States

**ציטוט:** Sagasti A and Rasmussen JP (2021) דגי זברה מתבגרים מוטנטיים: קשקשים משנים את העור כשהדג גדל להיות דג בוגר. *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2019.00064-he

### תורגם והותאם:

Sagasti A and Rasmussen JP (2019) Teenage Mutant Zebrafish: Scales Transform the Skin as Fish Grow Into Adulthood. *Front. Young Minds* 7:64. doi: 10.3389/frym.2019.00064

**הצהרת ניגוד אינטרסים:** המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

Sagasti and Rasmussen 2021 © 2019 © **COPYRIGHT** תחת תנאי רישיון Creative Commons Attribution License (CC BY). השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחבר(ים) המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

## סוקרים צעירים

### 14-8 גיל: EXPLORA SCIENCE CENTER AND CHILDREN'S MUSEUM

סוקרי Explora הצעירים הם קבוצה של מדענים נלהבים שעובדים עם מחנכים של המוזיאון ומנחים מאוניברסיטת ניו-מקסיקו. אנו נהנים ללמוד על המוח דרך כתבות. אנו גם אוהבים לשאול שאלות ולהציע הצעות שיכולות לסייע למדענים להפוך את עבודתם מובנת יותר לכולם! קיבלנו עזרה מהמנטורית המדעית שלנו, Katelyn Reinhart. היא דוקטורנטית שחוקרת פיזיולוגיה של המוח במחלקה למדעי המוח. מחוץ למעבדה היא אוהבת לעשות סקי, לטפס, לעשות קמפינג, וכלבים!

## הכותבים

### ALVARO SAGASTI

Alvaro Sagasti נולד בפרו אולם היגר לוויורג'יניה כילד צעיר. הוא השלים דוקטורט בגנטיקה באוניברסיטת קליפורניה בסן פרנסיסקו (UCSF). בשנת 2001, כחוקר באוניברסיטת ניו-יורק (NYU), הוא התחיל להשתמש בדגי זברה כמודל לחקירת תאים שקשורים בחישה מגע. הוא היה לפרופסור באוניברסיטת קליפורניה בלוס אנג'לס (UCLA) בשנת 2005. ב-UCLA הוא מלמד קורסים בביולוגיה של התא ומנהל מעבדה שחוקרת את העור ותאי עצב שקשורים בחישה מגע אצל דגי זברה. \*sagasti@mcdb.ucla.edu

### JEFFREY P. RASMUSSEN

Jeff Rasmussen נולד וגדלה באיטקה, ניו-יורק. בשנת 2002 הוא נהג בוואן ברחבי המדינה אל סיאטל, שם הוא השלים דוקטורט באוניברסיטת וושינגטון (UW) בביולוגיה מולקולרית וביולוגיה של התא. בין השנים 2012 ל-2018 הוא היה פוסט-דוקטורנט במעבדתו של Alvaro ב-UCLA שם הוא חקר את ההתפתחות של עור דג הזברה. הוא חזר לסיאטל ב-2018 שם הוא עובד כיום כפרופסור לביולוגיה ב-UW.



Hebrew version  
provided by

מוזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים (ער.)  
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس  
Bloomfield Science Museum Jerusalem

